

- ной болезни (бронхолегочной дисплазии) у детей раннего возраста: Тезисы 9 Нац. конгресса по болезням органов дыхания. — М., 1999 : 369.
16. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // *Вопр. диагностики в педиатрии*. — 2013. — 5 (1) : 5–12
 17. Epler G.R. Diagnosis and treatment of constrictive bronchiolitis. *Medicine Reports*. — 2010. — 32 : 1–5.
 18. Colby T.V., Myers J.L. The clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) // *Semin. Respir. Med.* — 1992. — 13 : 119–133.
 19. Бойцова Е.В. Хронический бронхиолит у детей (истoki формирования, критерии диагностики, клинико-функциональные и иммунологические особенности): Автореф. дисс. д.м.н. — СПб., 2003 : 34.
 20. Мурыгина Г.Л., Бойцова Е.В., Сесь Т.П., Богданова А.В. Уровни провоспалительных цитокинов и клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа у детей с хроническим бронхиолитом // *Педиатрия*. — 2001. — 5 : 24–27.
 21. Мурыгина Г.Л., Суркова Е.А., Бойцова Е.В. и др. Нейтрофилы и дисбаланс протеазы/антипротеазы при хроническом бронхиолите у детей // *Медицинская иммунология*. — 2002. — 4 (1) : 81–85.
 22. Fulmer J., Fan L., Disho P.M., Rodgers C. et al. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor- α blockade // *Pediatrics*. — 2005. — 116 : 767–770.
 23. Fischer G.B., Sarria E.E., Mattiello R. et al. Postinfection bronchiolitis obliterans in children // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2010. — 11 (4) : 233–239.
 24. Yalcin E., Dogru D., Haliloglu M. et al. Postinfection bronchiolitis obliterans in children : clinical and radiological profile and prognostic factors // *Respiration*. — 2003. — 70 : 371–375.
 25. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Картавова В.А. и др. Оценка степени тяжести хронического бронхиолита у детей // *Педиатрия*. — 2001. — 5 : 27–31.
 26. Clan P.W., Muridan R., Debruyne J.A. Bronchiolitis obliterans in children : clinical profile and diagnosis // *Respirology*. — 2000. — 5 (4) : 369–375.
 27. Бойцова Е.В. Современные возможности диагностики хронического бронхиолита у детей // *Вестник перинат. и пед.* — 2001. — 3 : 36–40.
 28. Chang A.B., Masel J.P., Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans : clinical, radiological and pulmonary function sequels // *Pediatr. Radiol.* — 1998. — 28 (1) : 23–29.
 29. Stern E.J., Frank M.S. Small-airway diseases of the lung : finding at expiratory CT // *AJR*. — 1994. — 163 : 37–41.
 30. Lynch D.A. Imaging of small airways disease // *Clin. Chest Med.* — 1993. — 14 : 623–634.
 31. Rossi S.E., Franquet T., Volpacchio M., Gime A., Aguilar G.I. Tree-in-Bud Pattern at Thin-Section CT of the Lungs // *Radiologic Pathologic Overview RadioGraphics*. — 2005. — 25 : 789–801.
 32. Desal S.R., Hansel D.M. Small airways disease : expiratory computed tomography comes of age // *Clinical Radiology*. — 1997. — 52 : 332–337.
 33. Konen E., Gutierrez, Chaparro C. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin — section CT findings predict disease before its clinical appearance? // *Radiology*. — 2004. — 231 : 457–473.
 34. Cosio M.G., Ghzzo H., Hog J.C. et al. The relation between structural changes in small airways and pulmonary-function tests // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — 298:1277–1281.
 35. Hardy K.A. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler G. D., ed. *Diseases of the bronchioles*. — New York, Raven Press Ltd, 1994 : 415–426.
 36. Jones M.H., Pitresz P.M., Stein R. T. Post-infections bronchiolitis obliterans // *Pediatric Pulmonology*. — 2004. — 26 : 64–65.
 37. Champs N., Lasmar L.M.B.F., Camargos P.A.M. et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children // *J. de Pediatria*. — 2011. — 87 (3) : 1678–1682.
 38. Teper A., Fisher G.B., Jones M.H. Respiratory sequelae of viral disease: from diagnosis to treatment // *J. de Pediatria*. — 2002. — 78 (S. 2) : 187–194.
 39. Lino C.A., Batista A.K., Soares M.A.D. et al. Bronchiolitis obliterans : clinical and radiological profile children follow-up in a reference outpatient clinic // *Rev Paul Pediatr*. — 2013. — 31 (1) : 10–16.
 40. Gerhard S., McDyer J., Girgis R. et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. Result of pilot study // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* — 2003. — 168 : 121–125.
 41. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Мурыгина Г.Л. Фармакотерапия хронических обструктивных болезней легких у детей: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Под ред. А.Д. Царегородцева и В.А. Таболина. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. — М., 2002. — Т. 1 : 154–165.
 42. Teixeira M.F., Rodrigues J.C., Leone C., Adde F. V. Acute bronchodilator responsiveness to tiotropium in postinfectious bronchiolitis obliterans in children // *Chest*. — 2013. — 144 (3) : 974–80.
 43. Moonnumakal S.P., Fan L.L. Bronchiolitis obliterans in children // *Cur Opin Pediatr*. — 2008. — 20 (3) : 272–278.
 44. Lobo A.L., Guardiano M., Nunes T. et al. Postinfection bronchiolitis obliterans in children // *Pediatr. Pulmon.* — 2005. — 39 (3) : 193–208.
 45. Alkrinawi S., Aviram M., Tal A. Long term follow-up of children with post infectious obliterative bronchiolitis // *Eur. Respir. J.* — 1999. — 14 (S. 30) : 451.

Факторы и механизмы иммуносупрессии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Л. Ю. БАРЫЧЕВА, М. В. ГОЛУБЕВА, А. В. ВОЛКОВА

Ставропольский государственный медицинский университет

В обзоре представлены современные сведения о механизмах взаимодействия вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и иммунной системы человека. Показан иммунодепрессивный потенциал ВЭБ, особенности иммунного статуса у детей с инфекционным мононуклеозом. Обсуждены варианты хронического течения ВЭБ-инфекции, связь с лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями.

Ключевые слова: ВЭБ-инфекция, инфекционный мононуклеоз, иммунная система, иммуносупрессия, хроническое течение, исходы

Factors and Mechanisms of Immunosuppression in Epstein-Barr Virus Infection

L. U. Barycheva, M. V. Golubeva, A. V. Volkova

Stavropol State Medical University

In the review the current information on the mechanisms of interaction of Epstein-Barr virus (EBV) and the human immune system. Shown immunosuppressive potential EBV features of the immune status of children with infectious mononucleosis. Discussed options for chronic course of EBV infection, the relationship with lymphoproliferative and autoimmune diseases.

Keywords: EBV infection, infectious mononucleosis, the immune system, immunosuppression, chronic course and outcomes

Контактная информация: Барычева Людмила Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней СГМУ, тел. 8-918-740-54-84, E-mail: for_ludmila@inbox.ru

УДК 616.9:578.825.11

Современные публикации свидетельствуют о ключевой роли иммунной системы в развитии инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1–4]. В связи с лимфотропизмом ВЭБ, инфекционный мононуклеоз относят к иммуносупрессивным заболеваниям, приводящим к транзиторному или стойкому вторичному иммунодефициту [5–8].

Установлено, что при Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) формируются иммунные нарушения, касающиеся как факторов естественного, так и адаптивного иммунитета, что влечет за собой утяжеление заболевания, учащение осложнений, возможность негладкого течения, рецидивов болезни и отражает суть инфекционного мононуклеоза как заболевания иммунной системы [5, 7, 8].

Основными мишенями для ВЭБ являются В-лимфоциты и дендритные клетки, имеющие на своей поверхности специфический рецептор — CD21 [1, 3]. Вместе с тем вирус латентно инфицирует эпителий ротоглотки, протоков слюнных желез, шейки матки, ЖКТ, гладкомышечные клетки, эндотелий сосудов и иммунокомпетентные клетки — Т-лимфоциты, NK, нейтрофилы, моноциты/макрофаги [1, 3, 4]. Главным резервуаром вируса являются В-лимфоциты. Поверхностный гликопротеин GP350 выступает посредником при проникновении возбудителя путем взаимодействия с CD21 [9].

В острую фазу инфекции заражены не менее 20% В-лимфоцитов. В период реконвалесценции количество зараженных клеток уменьшается, однако в течение всей жизни небольшое количество В-лимфоцитов (от 1 до 50 на 1 млн) инфицированы. Клетки памяти становятся местом пожизненной персистенции вируса [1], создавая предпосылки длительной персистенции ВЭБ, хронизации процесса, малигнизации лимфоидной ткани.

Элиминация ВЭБ на доиммунном этапе осуществляется системой врожденного иммунитета [3, 10].

Натуральные киллеры (NK-клетки) играют ключевую роль в дебюте инфекции, контролируя репродукцию вируса на низком уровне, еще до формирования факторов специфического иммунитета [10]. Показана высокая противовирусная активность NK с фенотипом CD16⁺CD56⁺ на территории миндалин, являющихся входными воротами для вируса [11]. Синтезируя высокие концентрации ИФγ, CD16⁺CD56⁺ препятствуют размножению ВЭБ в первые дни после заражения и ограничивают трансформацию В-лимфоцитов [10]. В дополнение к прямой противовирусной активности NK-клетки способству-

ют формированию адаптивного иммунитета в пользу Th1 — поляризации.

Существует мнение, что пациенты с высокой активностью CD16⁺CD56⁺ способны ограничивать распространение вируса на начальных этапах внедрения и имеют хороший иммунный контроль над ВЭБ [11].

В периферической крови больных инфекционным мононуклеозом количество NK-клеток обычно увеличено [7, 8, 12]. Однако имеются данные и об их снижении в острый период ИМ, что максимально выражено при тяжелом течении заболевания [13].

Белок gp350/220, один из основных гликопротеинов ВЭБ, обладает способностью стимулировать продукцию ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα [4], высокие уровни этих цитокинов часто обнаруживаются в сыворотке крови и в миндалинах пациентов с первичной инфекцией. Вместе с тем ИЛ1 и ИЛ6 увеличивают приток В-лимфоцитов в очаг инфекции, что расширяет возможности для их заражения [3].

Результаты взаимодействия моноцитов и ВЭБ зависят от стадии дифференцировки, чаще поражаются их предшественники [4]. ВЭБ инфицирует не менее 20% циркулирующих моноцитов. Эпизоды моноцитопении нередко наблюдаются во время острой фазы ИМ [4]. Показано, что моноциты и макрофаги могут участвовать в переносе вируса и способствовать его распространению [4, 14].

Взаимодействие с ВЭБ нарушает процессы фенотипической дифференцировки моноцитов и вызывает их каспазозависимый апоптоз [14]. Однако имеются публикации о том, что ВЭБ может способствовать выживанию зараженных моноцитов [15].

Продemonстрировано уменьшение фагоцитарной активности моноцитов и макрофагов под влиянием ВЭБ [4]. Снижение фагоцитарного потенциала макрофагов относят к факторам, ингибирующим противобактериальную защиту организма [4, 15].

Роль нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в развитии ВЭБ инфекции изучена недостаточно. Инфекционный мононуклеоз часто сопровождается нейтропенией, достигающей апогея на 3–4 неделе заболевания.

В лабораторных условиях показано, что при взаимодействии с НГ вирус Эпштейна-Барр проникает в клетку и транспортируется в ядро, даже если это не сопровождается экспрессией генов [4]. При острой инфекции ВЭБ инфицирует более 30% циркулирующих нейтрофилов. Через 20 часов после заражения 77% зараженных нейтрофилов погибают путем апоптоза, что подтверждается экспрессией маркеров апоптоза и их лигандов Fas/FasL, а

также повышением растворимых лигандов FasL, являющихся аутокринными посредниками гибели клеток [4]. В крови больных с ИМ появляются нейтрофильные антигены, которые также способствуют развитию нейтропении. Часть зараженных полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) элиминируется в результате активации Т-эффекторов [7].

Связывание ВЭБ с мембраной ПМЯЛ индуцирует синтез лейкотриена B₄ (LTB₄) и производство активных радикалов кислорода [4], что стимулирует передвижение и хемотаксис фагоцитов, повышает противовирусную функцию NK-клеток [16]. Продукцию LTB₄ и активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами рассматривают как весомый механизм иммунной защиты против вирусного вторжения [4].

При исследовании иммунного статуса показано, что в острый период ИМ снижается фагоцитарная активность нейтрофилов [5, 17] и увеличивается количество НСТ-позитивных НГ. Уровень функционального резерва в индуцированном НСТ-тесте может быть, как снижен [22], так и повышен [18]. Показано увеличение апоптотического потенциала НГ [4].

Решающее значение в борьбе с вирусом Эпштейна-Барр имеет специфический (адаптивный) иммунитет [1, 19]. Ведущая роль цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) хорошо документирована с момента открытия ВЭБ [1, 19]. Специфические ЦТЛ направлены против белка вируса LMP и некоторых из нуклеарных антигенов. В дополнение к CTL, Т-хелперы (CD4⁺) также могут выполнять функцию непосредственной элиминации зараженных клеток [20]. При благоприятном течении инфекции по мере снижения вирусной нагрузки часть активированных Т-лимфоцитов, выполнивших свои функции, погибает, остальные — превращаются в клетки памяти.

Патогенетически важной является способность ВЭБ поражать Т-лимфоциты еще в тимусе [21]. Экспрессия рецепторов CD21 незрелыми тимоцитами способствует их инфицированию и может приводить к нарушению их пролиферации, снижению функциональной активности, развитию в перспективе аутоиммунных заболеваний и опухолей.

Большинство авторов констатирует увеличение содержания Т-лимфоцитов при ВЭБИ [5, 7, 8, 12, 22, 23].

При анализе субпопуляционного состава определяют повышение количества CD4⁺ в период разгара клинической симптоматики и через 2—4 недели после начала заболевания [13]. Однако существуют исследования, в которых обнаружено, что уровень этих клеток при ИМ не изменяется [24] или снижается [25].

Известно, что эффективность элиминации ВЭБ зависит от баланса Th1/Th2 [23, 26]. Поляризация иммунного ответа по Th2-типу на фоне избыточной вирусной нагрузки, индивидуальных особенностей иммунной системы ребенка, дисбаланса цитокинов, фоновых заболеваний способствует неэффективному противовирусному иммунитету и активной персистенции ВЭБ [7, 8, 23].

Определенный вклад в формирование иммунного ответа по такому пути может внести и сам вирус, изменяя соотношение экспрессии своих антигенов. Так, преимущественная экспрессия антигена EBNA1 повышает активность хелперов 2-го типа — Th2, а EBNA3с — хелперов 1-го типа — Th1.

При хронической ВЭБ-инфекции отмечается одновременное повышение Th1 и Th2, что сопровождается выраженным цитокиновым дисбалансом [7], приводящим к нарушению иммунологического контроля над вирусом.

В большинстве работ показано увеличение количества CD8⁺ в острый период ВЭБ-инфекции [5, 7, 8, 12, 22, 23] с повышением активированных CTL — CD8⁺CD38⁺ и CD8⁺HLADR⁺. Вместе с тем имеются публикации, свидетельствующие об уменьшении содержания Т-эффекторов в зависимости от тяжести заболевания [13].

Спустя 1,5—4 месяца у детей, перенесших ИМ, повышение показателей Т-клеточного звена иммунитета, как правило, не выявляется, что отражает естественное угасание противовирусного иммунитета по мере выздоровления [7, 8]. Динамика иммунологических показателей у детей 6—17 лет по сравнению с детьми 1—5 лет является более инертной. В значительном проценте случаев через 6 месяцев после перенесенного ИМ формируются признаки иммунной недостаточности с преимущественным нарушением по Т-клеточному типу [8, 27].

Существенный вклад в защиту от вируса Эпштейна-Барр вносит и гуморальный иммунитет. При первичной инфекции ВЭБ стимулирует достаточно сильный антительный ответ на белки цитолитической репликации — вирусный капсидный (VCA), ранний (EA), ядерный (EBNA), мембранный (LMP). Нейтрализующие антитела практически не эффективны на начальных этапах инфекции, они играют важную роль в борьбе с распространением вируса на поздних стадиях заболевания, блокируя проникновение вируса в чувствительные клетки и элиминируя вирус из внеклеточного сектора [1, 19].

В ряде публикаций регистрируется увеличение CD21⁺ и CD72⁺ у детей с ИМ [7, 8, 12], сохраняющееся более 3-х недель при тяжелой форме заболевания [13]. При этом существуют данные, свидетельствующие о снижении В-лимфоцитов в периферической крови в острую фазу инфекции [22]. Длительность количественного дефицита коррелирует с тяжестью заболевания.

Показатели сывороточных иммуноглобулинов у детей с ВЭБ характеризуются повышением IgM, особенно при тяжелом течении ИМ [5, 7, 8], что отражает поликлональную активацию их синтеза. Содержание иммуноглобулинов классов IgG и IgA в сыворотке крови не отличается от нормы или возрастает [5, 7, 8]. В отдельных исследованиях показано также повышение IgE [17].

Антитела к капсидному антигену (VCA) IgM достигают максимума на 1—2 неделях заболевания, циркулируют в течение 1—3 мес., в редких случаях сохраняются до 6 мес. [28, 29]. Их присутствие выявляется у 87—100% больных и является лучшим маркером острой инфекции. Наличие VCA IgM в крови больного в высоких титрах бо-

лее 3 мес. свидетельствует о затяжном течении ИМ и/или иммунодефицитном состоянии, Anti VCA IgG могут обнаруживаться с первых дней заболевания, однако максимальных значений достигают через 2–4 недели, сохраняются на достаточно высоких уровнях почти всю жизнь [28].

Антитела к раннему белку вируса (EA) определяются через несколько недель после заражения и могут обнаруживаться до 6 месяцев. Длительное выявление высоких титров антител к EA (IgG, IgA) свидетельствует о сохраняющейся активности процесса или реактивации инфекции [28, 29].

Антитела к нуклеарному антигену (ENNA1) выявляются в крови через 1–3 месяца после инфицирования, длительно сохраняются на высоком уровне, в невысоких титрах определяют всю жизнь.

Увеличение в крови содержания IgG к VCA, IgG, IgA к EA, IgG к EBNA может свидетельствовать о реактивации ВЭБ.

Сегодня известен ряд уникальных механизмов «ускользания» вируса Эпштейна-Барр от действия иммунных факторов, обеспечивающих ему пожизненную персистенцию, как латентную так и хроническую [3, 17].

Существуют данные о способности мембранных протеинов ВЭБ подавлять продукцию интерферонов и индуцировать развитие Th2-ответа [26]. Показано снижение индукции ИФ- α и ИФ- γ и уклонение от факторов врожденного иммунитета.

По мнению современных исследователей, вирус Эпштейна-Барр успешно эволюционировал на протяжении тысячелетий, изящно манипулируя сетью цитокинов [4, 3]. При этом возможны как синтез вирусных белков, гомологичных нормальным цитокинам человека, так и изменение интерлейкинпродуцирующей способности инфицированных клеток [1].

В частности установлено, что ВЭБ кодирует белок BGRF1, гомологичный ИЛ-10 человека [30], который подавляет противовирусный иммунитет путем угнетения функции Т-цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров.

Продemonстрировано ингибирующее действие ВЭБ на синтез ФНО α моноцитами и макрофагами *in vitro* на уровне транскрипции [4].

Известно, что под влиянием вируса возрастает не только синтез ИЛ-1 β и ИЛ-6, но и его ингибитора ИЛ-1Ra [31].

Показана способность ВЭБ подавлять синтез хемокинов MIP-1 α , ингибировать продукцию PGE2, обладающего противовирусным действием [4]. Наконец, литический ген ВЭБ BARF1 нейтрализует пролиферативные эффекты колониестимулирующего фактора и тормозит секрецию ИФ α , препятствуя развитию интерферонзависимых реакций врожденного противовирусного иммунитета [4].

В последние годы описаны отдельные вирусные белки, участвующие в ускользании от Т-клеточного иммунного ответа [32]. Синтез белка B13 снижает содержа-

ние ИЛ-12, блокируя дифференцировку Th1, функциональное созревание CD8 $^{+}$ — лимфоцитов, активность CTL.

Как и большинство вирусов семейства *Herpesviridae* ВЭБ кодирует белки, нарушающие распознавание антигена [8]. Существуют механизмы уклонения зараженных клеток от литического цикла ЦТЛ, в том числе ингибирование молекул главного комплекса гистосовместимости [9].

Показано, что поверхностный гликопротеин ВЭБ gp350 вызывает усиление экспрессии рецепторов апоптоза (Fas) на CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ — клетках и Fas — лиганда на моноцитах/макрофагах и нейтрофилах, что ведет к Fas — опосредованному апоптозу этих клеток [33]. При этом апоптозу часто подвергаются Т-лимфоциты фенотипа CD54RO (Т-клетки памяти). Этот механизм является одним из возможных путей формирования иммунодефицита на фоне Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

В соответствие с современными представлениями исход инфекции зависит от действия различных факторов, но преимущественно генетически детерминирован [34, 35].

В большинстве случаев при нормальном функционировании иммунной системы первичная ВЭБ-инфекция заканчивается формированием противовирусного иммунитета и клиническим выздоровлением. Развивается пожизненная латентная персистенция, характеризующаяся стабильным числом инфицированных клеток в крови и устойчивым сбросом вирусов в слюну [3]. Небольшое количество В-лимфоцитов (от 1 до 50 на 1 млн) инфицированы и несут в себе вирусную эпизому с неактивированным фенотипом и отсутствием экспрессии латентных генов. Бессимптомную пожизненную персистенцию обеспечивает жесткий контроль экспрессии генов ВЭБ с ограничением его репликации [1] прежде всего цитотоксическими Т-лимфоцитами [4, 28, 29, 35].

Однако в некоторых случаях после выздоровления отдельные антигены ВЭБ продолжают экспрессироваться, формируется активная латенция. У таких пациентов спустя годы или даже десятилетия могут развиваться ВЭБ-ассоциированные пролиферативные заболевания — лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, болезнь Ходжкина [28, 29, 36, 37].

Показано, что присутствие отдельных аллелей HLA класса I (HLA-A*01) коррелирует с частотой и тяжестью ИМ. Эти же аллели HLA являются факторами риска для развития EBV-ассоциированной лимфомы Ходжкина [35].

Нарушение регуляции ВЭБ-специфического иммунного ответа [1, 3], вероятно, связано с формированием аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, ревматоидного артрита и рассеянного склероза [34].

Показано хроническое активное течение ИМ (CAEB) со стойкими или рецидивирующими симптомами — лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и развитием серьезных осложнений, в том числе гематологических, гастроэнтерологических, легочных, со стороны глаз, кожи и сердца — формирование аневризмы и пороков [28, 38, 39, 40].

Японскими авторами предложены критерии этого заболевания, наряду с клиническими признаками включив-

шие высокие титры VCA IgG > 1:640, EA IgG > 1:160, IgA VCA, IgA EA, очень высокую вирусную нагрузку (до 50 000 копий в мл) [38].

Тяжелая хроническая активная EBV-инфекция развивается с частотой 1: 800 тыс. у детей младше 15 лет, преимущественно в Японии и Китае и сопровождается развитием опасных для жизни осложнений, таких как гемофагоцитарный синдром (24,5%), интерстициальная пневмония (24,5%), печеночная недостаточность (15,1%), развитие злокачественных лимфом (11,3%). Уровень смертности среди детей в Китае был менее значительным (26,2%), чем сообщалось в Японии (43–61,5%) [39, 40].

Многие из неврологических осложнений, формирующиеся при хронической активной ВЭБ-инфекции, такие, как энцефалит, менингит, энцефаломиелит, церебеллит и миелит имеют длительное прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз [41].

Патогенетической особенностью хронической активной ВЭБ-инфекции является преимущественное поражение эффекторных клеток — Т-лимфоцитов и NK-клеток с более неблагоприятным вариантом течения при Т-клеточном варианте поражения [28].

Существуют публикации о том, что хронические заболевания печени могут быть единственным проявлением активной ВЭБ-инфекции с низкой репликацией вируса или частыми повторными активациями [42, 43].

Таким образом, в современных исследованиях показан иммунодепрессивный потенциал ВЭБ и патогенетические механизмы, способствующие формированию иммунной недостаточности [1, 2, 39].

При исследовании иммунного статуса установлено, что иммунные нарушения при первичной ЭБВИ имеют устойчивый характер и даже при легком течении заболевания сохраняются в течение 3 месяцев, при среднетяжелом и тяжелом — до 1 года и дольше [7, 8].

Иммунная компрометированность у детей, перенесших ИМ, лежит в основе высокой восприимчивости к инфекционным заболеваниям [12, 44–49].

Исследованиями отечественных авторов установлена роль ВЭБ-инфекции в формировании контингента часто болеющих детей [44, 48, 49]. На фоне первичного инфицирования или длительной персистенции вируса поражается лимфоидный аппарат и эпителий верхних дыхательных путей, что создает предпосылки для развития оториноларингологической патологии — экссудативного среднего отита, аденоидита, тонзиллофарингита, синусита [46, 47].

В значительном проценте случаев отмечается присоединение бактериальных, грибковых и вирусных инфекций таких как простой герпес, кандидоз, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [44, 46, 47, 50].

Во многих отечественных публикациях обоснована необходимость диспансеризации и использования иммунокорректирующей терапии у реконвалесцентов, перенесших инфекционный мононуклеоз [7, 8, 22, 24, 47–

50]. Показано, что иммунная реабилитация предупреждает развитие ВЭБ индуцированной иммунной недостаточности и улучшает результаты лечения инфицированных детей [22, 27, 48, 49].

Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия между иммунной системой и EBV будет иметь решающее значение для терапии хронической ВЭБ инфекции, ВЭБ ассоциированных злокачественных новообразований, а также создания эффективной вакцины против вируса Эпштейна-Барр [2, 1].

Литература:

1. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus / A.D. Hislop [et. al.] // *Annu Rev Immunol.* — 2007. — V. 25. — P. 587–617.
2. Chen M.R. Epstein-barr virus, the immune system, and associated diseases // *Front Microbiol.* — 2011. — V. 2. — 5 p.
3. Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for Epstein-Barr-virus-driven disorders / D. Martorelli [et. al.] // *Clin Dev Immunol.* — 2012. — P. 1–19.
4. Savard M. Epstein-Barr virus immunosuppression of innate immunity mediated by phagocytes / M. Savard, J. Gosselin // *Virus Research.* — 2006. — V. 119. — № 2. — P. 134–145.
5. Чернышева О.Е. Клинико-иммунологические нарушения у детей раннего возраста с различным течением Эпштейна-Барр-вирусной инфекции / О.Е. Чернышева, И.А. Клевцова, С.Я. Ярошенко // *Журнал «Здоровье ребенка».* — 2008. — № 2 (11). — С. 14–19.
6. «Клинические маски» инфекционного мононуклеоза. Пути терапевтической коррекции / А.А. Арова, Л.В. Кромарь, А.М. Алюшин, О.А. Карпухина // *Волгоградский научно-медицинский журнал.* — 2011. — № 2. — С. 26–31.
7. Кудин А.П. Состояние специфического иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей // *Медицинский журнал: научно-практический рецензируемый журнал. Белорусский государственный медицинский университет.* — 2007. — № 1. — С. 102–106.
8. Кудин А.П. Иммунологические нарушения при инфекционном мононуклеозе у детей // *Медицинские новости: научно-практический информационно-аналитический журнал для врачей и руководителей здравоохранения: УП ЮПОКОМ, Республиканская научная медицинская библиотека, Редакция журнала «Здравоохранение».* — 2007. — № 4. — С. 102–105.
9. The Epstein-Barr virus G-protein-coupled receptor contributes to immune evasion by targeting MHC class I molecules for degradation / J. Zuo, A. Currin, B. D. Griffin, C. Shannon-Lowe // *PLoS Pathog.* — 2009. — V. 5. — 1000255 p.
10. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from toll-like receptor 3 / D. Iwakiri, L. Zhou, M. Samanta, M. Matsumoto // *Journal of Experimental Medicine.* — 2009. — V. 206. — № 10. — P. 2091–2099.
11. Tonsillar NK cells restrict B cell transformation by the Epstein-Barr virus via IFN- α / T. Strowig, F. Brilot, F. Arrey, G. Bougras // *PLoS Pathogens.* — 2008. — V. 4. — № 2. — 27 p.
12. Баннова С.Л. Возрастные клинико-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии на современном этапе: Автореф. дис. ... к.м.н. — СПб, 2010. — 22 с.
13. Железникова Г.Ф. Варианты иммунного ответа при острой ВЭБ-инфекции / Г.Ф. Железникова, В.В. Иванова, А.С. Левина // *Клиническая и лабораторная диагностика.* — 2005. — № 12. — С. 44–46.
14. Effects of Epstein-Barr virus on the development of dendritic cells derived from cord blood monocytes: an essential role for apoptosis /

- J.J. Wang, Y.F. Li, Y.Y. Jin, X. Wang, T.X. Chen // *Braz J Infect Dis.* — 2012. — V. 16. — № 1. — P. 19–26.
15. Salek-Ardakani S. Epstein-Barr Virus Promotes Human Monocyte Survival and Maturation through a Paracrine Induction of IFN- α / S. Salek-Ardakani, S.A. Lyons, R. John // *The Journal of Immunology.* — 2004. — V. 173. — № 1. — P. 321–331.
16. Gosselin J. Leukotriene B4 protects latently infected mice against murine cytomegalovirus reactivation following allogeneic transplantation / J. Gosselin, P. Borgeat, L. Flamand // *Journal of Immunology.* — 2005. — V. 174. — № 3. — P. 1587–1593.
17. Железникова Г.Ф. Значение иммунологических исследований при инфекционных болезнях у детей / Г.Ф. Железникова, И.И. Иванова // *Детские инфекции.* — 2007. — № 3. — С. 7–16.
18. Гульман Л.А. Современные аспекты клиники, течения и исходов инфекционного мононуклеоза у детей, вызванного вирусом Эпштейна-Барра / Л.А. Гульман, Л.М. Куртасова, А.А. Андреева // *Инфекционные болезни.* — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 7–10.
19. Niller H.H. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases / H.H. Niller, H. Wolf, J. Minarovits // *Autoimmunity.* — 2008. — V. 41. — № 4. — P. 298–328.
20. Immunophenotyping at the time of diagnosis distinguishes two groups of nasopharyngeal carcinoma patients: implications for adoptive immunotherapy / J. Li [et. al.] // *International Journal of Biological Sciences.* — 2011. — V. 7. — № 5. — P. 607–617.
21. Todd S.C. EBV induces proliferation of immature human thymocytes in an IL-2-mediated response / S.C. Todd, C.D. Tsoucas // *J Immunol.* — 1996. — V. 156. — № 11. — P. 4217–4223.
22. Удилова Е.Е. Клиника, иммунокорригирующая терапия и функциональное состояние Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета при инфекционном мононуклеозе у детей: Автореферат дис. ... к.м.н. — Екатеринбург, 2007. — 24 с.
23. Турукина Н.В. Особенности генодиагностики инфекционного мононуклеоза у детей с учетом клинико-иммунологических показателей: Автореферат дис. ... к.м.н. — Уфа, 2010. — 23 с.
24. Краснова Е.И. Особенности иммунного ответа при инфекционном мононуклеозе у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии циклофероном / Е.И. Краснова, А.В. Васюнин // *Охрана материнства и детства.* — 2005. — № 1 (6). — С. 76–82.
25. Cytokine responses in a severe case of glandular fever treated successfully with foscarnet combined with prednisolone and intravenous immunoglobulin / Christine Ma [et al.] // *Journal of Medical Virology.* — 2009. — V. 81. — I. 1. — P. 99–105.
26. Epstein-Barr virus LF2: An antagonist to type I interferon / L. Wu, E. Fossum, C.H. Joo, K. Lee // *J Virol.* — 2009. — V. 83. — P. 1140–1146.
27. Клинико-иммунологический подход к оптимизации терапии у детей, часто болеющих респираторными инфекциями / И.В. Бабаченко [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* — 2011. — № 6. — С. 18–23.
28. Eligio P. EBV Chronic Infections / P. Eligio, R. Delia, G. Valeria // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* — 2010. — V. 2. — e2010022.
29. Odumade O.A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections / O.A. Odumade, K.A. Hogquist, H.H. Jr.Balfour // *Clin Microbiol Rev.* — 2011. — V. 24 (1). — P. 193 p.
30. Frequent recognition of BCRF1, a late lytic cycle protein of Epstein-Barr virus, in the HLA-B*2705 context: evidence for a TAP-independent processing / X. Saulquin, M. Bodinier, M. A. Peyrat, A. Hislop // *Eur J Immuno.* — 2001. — V. 31. — P. 708–715.
31. The IL-1 and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) response of human neutrophils to EBV stimulation: preponderance of IL-1Ra detection / C.J. Roberge [et. al.] // *Journal of Immunology.* — 1996. — V. 156. — № 12. — P. 4884–4891.
32. Salvetti M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis / M. Salvetti, G. Giovannoni, F. Aloisi // *Curr Opin Neurol.* — 2009. — V. 22. — P. 201–206.
33. Цитотоксическая активность лимфоцитов периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей / Н.П. Слепичева, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, А.П. Помогаева // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2009. — № 4. — С. 64–70.
34. Shunbin N. Innate immune modulation in EBV infection / N. Shunbin // *Herpesviridae.* — 2011. — V. 2. — № 1. — 1 p.
35. Brennan R.M. A mechanism for the HLA-A*01-associated risk for EBV+ Hodgkin lymphoma and infectious mononucleosis / R.M. Brennan, S.R. Burrows // *Blood.* — 2008. — V. 112. — № 6 — P. 2589–2590
36. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma / S. Hohaus [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2011. — V. 1. — № 17(9). — P. 2885–2892.
37. Kennedy-Nasser A.A. Hodgkin disease and the role of the immune system / A.A. Kennedy-Nasser, P. Hanley, C.M. Bollard // *Pediatr Hematol Oncol.* — 2011. — № 28 (3). — P. 176–186.
38. Okano M. Features of Chronic Active Epstein-Barr virus Infection and Related Human Diseases // *The Open Hematology Journal.* — 2011. — V. 5. — P. 1–3.
39. Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection / H. Kimura [et. al.] // *J Infect Dis.* — 2003. — V. 187. — № 4. — P. 527–533.
40. Clinical analysis and follow-up study of chronic active Epstein-Barr virus infection in 53 pediatric cases / G. Lu [et. al.] // *Chin Med J (Engl).* — 2009. — V. 122. — № 3. — P. 262–266.
41. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system / H. Fujimoto [et. al.] // *Intern Med.* — 2003. — V. 42. — P. 33–40.
42. Chronic Epstein-Barr virus-related hepatitis in immunocompetent patients / M. Petrova [et. al.] // *World J Gastroenterol.* — 2006. — V. 12. — № 35. — P. 5711–5716.
43. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis / W. Li [et. al.] // *World J Gastroenterol.* — 2004. — V. 10. — № 23. — P. 3409–3413.
44. Боковой А.Г. Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2007. — № 6. — С. 34–39.
45. Боковой А.Г. Клиническое значение иммунологических показателей при инфекционном мононуклеозе у детей / А.Г. Боковой, М.Е. Домрачева // *Детские инфекции.* — 2006. — Т. 5. — № 3. — С. 18–22.
46. Савенко И.В. Роль Эпштейна-Барр вирусной инфекции в формировании патологии лор органов в детском возрасте / И.В. Савенко, Е.А. Комарова // *Российская оториноларингология.* — 2007. — № 6. — С. 138–143.
47. Савенко И.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция как этиологический и патогенетический фактор формирования экссудативного среднего отита в детском возрасте / И.В. Савенко, М.Д. Субботина, Е.А. Комарова // *Вестник оториноларингологии.* — 2008. — № 4. — С. 49–53.
48. Лесина О.Н. Катамнез часто болеющих пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз и эффективность иммунореабилитации / О.Н. Лесина, Д.Ю. Курмаева // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* — 2011. — № 2. — С. 63–68.
49. Симованян Э.Н. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования / Э.Н. Симованян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // *Вопросы современной педиатрии.* — 2011. — Т. 10. — № 2. — С. 16–21.
50. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К. Малашенкова [и др.] // *Газета «Новости медицины и фармации». Справочник специалиста.* — 2007. — № 13 (219). — 46 с.